

## Hepatocellular Carcinoma: Risk Factors and Diagnosis

Ghina Syafinatunnajah<sup>1\*</sup>, Ananda Rizkia<sup>1</sup>, Donna Diva Widyantari<sup>1</sup>, Ni Pt Wr Pradnya Nirmala Putri<sup>1</sup>, Catarina Budyono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

<sup>2</sup>Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

### Article History

Received : September 22<sup>th</sup>, 2023

Revised : October 18<sup>th</sup>, 2023

Accepted : October 24<sup>th</sup>, 2023

\*Corresponding Author: **Ghina Syafinatunnajah**, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia  
Email:

[ghinasyafinah@gmail.com](mailto:ghinasyafinah@gmail.com)

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma, also known as hepatocarcinoma, is the most frequent type of primary liver cancer and the world's second leading cause of death, with a mortality rate of 700.000 per year. Due to the difficulty in diagnosing hepatocarcinoma because there are no obvious symptoms, the survival rate of hepatocarcinoma patients is still very low, particularly in Southeast Asian countries. Hepatocarcinoma is still a major health issue in Indonesia, with a very low median survival rate. The number of risk factors that cause hepatocarcinoma is what causes differences in hepatocarcinoma incidence across countries. This literature review aims to determine risk factors and to confirm the diagnosis of hepatocarcinoma. This literature review was conducted using the keywords "Hepatocellular Carcinoma AND risk factors AND diagnosis" from PubMed, Google Scholar, and non-peer-reviewed literature. This article uses 16 articles that were used as references in its preparation. In conclusion, hepatitis B and C virus, liver cirrhosis, fatty liver disease, diabetes, alcohol use, aflatoxin exposure, aristolochic acid exposure, smoking, and HIV are risk factors for hepatocarcinoma. On all individuals with hepatocarcinoma risk factors, screening procedures with US and AFP were carried out. An abdominal CT scan or an MRI with contrast can both be used to provide a firm diagnosis of hepatocarcinoma. A liver biopsy is used to confirm the diagnosis of space-occupying lesions that lack typical imaging characteristics.

**Keywords:** Diagnosis, hepatocarcinoma, risk factors.

### Pendahuluan

*Hepatocellular Carcinoma* atau biasa disebut dengan hepatokarsinoma, merupakan keganasan hati primer yang paling sering dijumpai (Shi *et al.*, 2022). Hepatokarsinoma menjadi penyebab terbesar kedua pada kematian terkait kanker di seluruh dunia dengan angka kematian sebanyak 700.000 jiwa setiap tahunnya (Sahu *et al.*, 2019). Hepatokarsinoma menempati urutan ke-9 sebagai penyebab utama kematian akibat kanker di Amerika Serikat. Insiden hepatokarsinoma lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan, dengan insiden yang lebih tinggi ditemukan di Asia

Tenggara, Afrika Tengah dan Barat, Melanesia, dan Mikronesia/Polinesia. Menurut data, angka keberhasilan hidup pasien hepatokarsinoma di negara-negara Asia Tenggara, khususnya di Thailand dan Malaysia, masih sangat rendah akibat diagnosis yang tertunda. Data yang diperoleh rumah sakit rujukan terbesar untuk hepatokarsinoma di Indonesia, yaitu Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, menyebutkan bahwa hepatokarsinoma masih menjadi masalah kesehatan utama dengan median angka keberhasilan hidup yang sangat rendah, yaitu sekitar 4,8 bulan dan persentase *survival rate* tahunan sebesar 24.1% (Jasirwan *et al.*, 2020).

Secara umum, hepatokarsinoma memiliki prognosis yang masih tergolong rendah dan sebagian besar bergantung pada stase tumor, keparahan penyakit hati yang mendasari, dan modalitas terapi. Pasien sirosis hati dengan etiologi apapun diketahui dapat meningkatkan risiko perkembangan hepatokarsinoma. Infeksi kronik dengan virus hepatitis B dan C juga merupakan salah satu kondisi yang meningkatkan risiko terjadinya hepatokarsinoma. Diagnosis dari kondisi ini biasanya tertunda karena tidak terdapat tanda-tanda yang jelas dari gejalanya dan baru terlihat ketika tumornya sudah cukup besar. Akibatnya, mayoritas pasien hepatokarsinoma yang simptomatik tidak ditemukan adanya pengobatan yang efektif dan memiliki angka keberhasilan hidup yang rendah (Gani, 2017).

Berdasarkan data tersebut, faktor risiko utama dari penyebab hepatokarsinoma adalah konsumsi alkohol yang berkepanjangan, hepatitis B, hepatitis C, dan penyakit *fatty liver* non-alkoholik. Penyebab lainnya juga meliputi *Wilson's disease*, hemokromatosis herediter, defisiensi alfa 1-antitripsin, sirosis bilier primer, dan hepatitis autoimun (Ghouri *et al.*, 2017). Perbedaan angka insidensi hepatokarsinoma pada negara-negara di seluruh dunia disebabkan oleh perbedaan dari faktor risikonya. Selain itu, variasi global dari insiden hepatokarsinoma berhubungan dengan etiologi kompleks neoplasma dan data literatur, tergantung pada daerah yang telah dievaluasi sehingga terdapat banyak variasi mekanisme tidak langsung penyebab hepatokarsinoma, seperti perubahan jalur apoptosis dan pembentukan tumor (Ghouri *et al.*, 2017). Oleh karena itu, peneliti melakukan *literature review* untuk melihat faktor-faktor risiko dari hepatokarsinoma dan bagaimana cara mendiagnosa pasien agar mendapatkan prognosis yang baik.

## Bahan dan Metode

Peneliti melakukan pencarian literatur dengan *database* nasional dan internasional, yaitu melalui PubMed, Google Scholar, dan *Grey Literature* dengan menggunakan kata kunci "*Hepatocellular Carcinoma AND risk factors AND diagnosis*". Kemudian, diperoleh 55 jurnal melalui pencarian menggunakan *database*

PubMed, 31.800 jurnal melalui pencarian Google Scholar, dan 2 jurnal melalui pencarian *Grey Literature*.

Keseluruhan jurnal tersebut, diperoleh 23 artikel dalam rentang waktu 2017 sampai 2022 dengan menggunakan kata kunci "*Hepatocellular Carcinoma AND risk factors AND diagnosis*". Dari jumlah tersebut, hanya sekitar 16 jurnal yang *free access* dan dianggap relevan. Artikel penelitian yang terpublikasi ini mengandung informasi serta data-data yang penulis butuhkan terkait dengan hepatokarsinoma, faktor risiko, dan diagnosis yang akan dimasukkan ke dalam *literature review* ini.

## Hasil dan Pembahasan

### Faktor risiko

Faktor risiko hepatokarsinoma bervariasi berdasarkan penyebab, geografi, usia, jenis kelamin, dan tingkat keparahan kerusakan hepar. Hepatokarsinoma jarang terjadi pada pasien tanpa penyakit hati dan insidensinya dua kali lipat lebih banyak terjadi pada pria dibandingkan wanita (Villanueva, 2019). Terdapat beberapa faktor risiko dari hepatokarsinoma, yaitu:

### *Virus hepatitis B, C, dan sirosis hati*

Penyakit hati kronis dan sirosis hati adalah faktor penyebab utama dari hepatokarsinoma, di mana virus hepatitis dan alkohol merupakan faktor penyebab paling banyak dari sirosis hati. Mayoritas penderita hepatokarsinoma terjadi pada pasien yang memiliki riwayat penyakit hati seperti hepatitis B (HBV) atau hepatitis C (HCV). Infeksi hepatitis B dan C merupakan penyebab 80% kasus hepatokarsinoma di dunia dan merupakan penyebab paling penting dari kasus hepatokarsinoma (*A global view of hepatocellular*). Populasi dunia, infeksi hepatitis B dikaitkan dengan penyebab utama hepatokarsinoma. Kerusakan sel hati terjadi akibat integrasi virus yang menyebabkan kerusakan DNA (Forner *et al.*, 2018). Infeksi ini sering terjadi pada orang yang tidak melakukan vaksinasi hepatitis B, dengan prevalensi tertinggi terjadi di negara Asia Timur dan Afrika (Villanueva, 2019; Yang *et al.*, 2019).

Negara-negara barat dan Jepang, infeksi hepatitis C merupakan penyebab utama dari hepatokarsinoma. Meskipun demikian, hepatitis C yang tidak memiliki fibrosis lanjut jarang

menimbulkan hepatokarsinoma (Villanueva, 2019). Risiko kejadian hepatokarsinoma juga mengalami peningkatan akibat adanya sirosis hati. Sirosis hati yang dialami pasien disebabkan oleh hepatitis virus kronis, penyakit metabolik yang diturunkan seperti penyakit hati berlemak (*fatty liver*) non alkohol (NAFLD), hemokromatosis genetik, atau dalam beberapa kasus defisiensi alfa-1-antitripsin, dan disebabkan juga adanya penyalahgunaan alkohol kronis (Galle *et al.*, 2018). Pada kebanyakan kasus hepatokarsinoma berkembang menjadi sekuel hepatitis kronis berkepanjangan yang terjadi setelah pasien mengalami sirosis akibat infeksi hepatitis B dan C (Yang *et al.*, 2019).

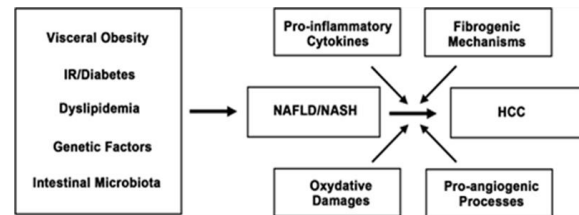
#### Penyakit hati berlemak (*fatty liver*) dan diabetes

Penyakit hati berlemak (*fatty liver*) non-alkohol (NAFLD) di negara maju merupakan penyakit hati yang paling sering ditemukan dan menjadi faktor risiko hepatokarsinoma. Di Amerika Serikat, sekitar 10-20% kasus hepatokarsinoma dikaitkan dengan kejadian NAFLD. Salah satu studi, dilaporkan bahwa kejadian NAFLD berisiko menjadi hepatokarsinoma sebanyak 2,6 kali lipat. Salah satu yang menjadi faktor utama terjadinya NAFLD ialah diabetes atau obesitas (Yang *et al.*, 2019).

Risiko hepatokarsinoma mengalami peningkatan tiga kali lipat akibat adanya diabetes. Adanya resistensi insulin, dislipidemia, dan produksi spesies oksigen reaktif yang dapat memicu peradangan hati memiliki peran penting dalam hepatokarsinogenesis dalam jangka panjang. Dalam sebuah studi, dilaporkan bahwa diabetes meningkatkan terjadinya risiko kanker hati, bahkan pada pasien dengan sirosis hati (Yang *et al.*, 2019). Hepatokarsinoma mengalami peningkatan 2 hingga 3 kali lipat pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Durasi diabetes yang lebih lama juga dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya hepatokarsinoma secara bertahap (Gomez-Quiroz & Roman, 2022; Kulik & El-Serag, 2019).

Mikrobiota pada intestin secara tidak langsung dapat meningkatkan risiko kejadian perlemakan NAFLD. Mikrobiota pada intestinal yang tidak seimbang dapat meningkatkan permeabilitas usus dan translokasi endotoksin

menuju hati, menginduksi aktivasi transkripsi dari berbagai macam gen proinflamasi dan sitokin, seperti TNF- $\alpha$ , dan merangsang kaskade pro-apoptosis (Sciancalepore *et al.*, 2018).



**Gambar 1.** Presdiposisi Hepatokarsinoma (Sciancalepore *et al.*, 2018)

#### Alkohol

Amerika Serikat dan Eropa, sirosis alkoholik menjadi faktor risiko kedua yang paling umum terjadi. Berdasarkan meta-analisis yang dilakukan oleh World Cancer Research Fund ditemukan bahwa adanya peningkatan risiko sebesar 4% per 10g asupan alkohol per harinya. Berdasarkan studi kohort retrospektif yang dilakukan pada 450 pasien dengan sirosis alkohol, ditemukan bahwa usia yang lebih tua ( $\geq 55$  tahun) dan trombositopenia (trombosit  $< 125.000/mm^3$ ) merupakan faktor risiko independen untuk berkembang menjadi hepatokarsinoma (Yang *et al.*, 2019).

#### Aflatoksin dan asam aristolochic

Aflatoksin merupakan mikotoksin yang memiliki efek hepatokarsinogenik kuat yang mencemari serela dan biji minyak. Aflatoksin dapat dijumpai pada spesies *Aspergillus* dan dapat juga ditemukan pada biji-bijian, jagung, kacang tanah, atau kedelai yang disimpan dalam suhu hangat dan lembab. Kontaminasi aflatoksin tersebar luas di daerah-daerah yang tinggi insiden hepatokarsinoma. Aflatoksin B1 (AFB1), yang dihasilkan oleh *Aspergillus sp.*, merupakan bentuk utama aflatoksin yang terlibat dalam karsinogenik di dalam hati (Yang *et al.*, 2019).

Asam aristolochic (AA) merupakan senyawa yang sangat mutagenik yang ditemukan pada tanaman *Aristolochia* atau Asarum (jaje liar China) yang tumbuh di seluruh dunia. Tanaman yang mengandung AA telah digunakan sebagai pengobatan herbal tradisional China selama berabad-abad. Pada studi sekuensing generasi berikutnya menemukan tingkat kejadian hepatokarsinoma pada pasien dari Asia

(khususnya Asia Tenggara, China, Vietnam, dan Taiwan) memiliki tingkat mutasi yang tinggi dan cocok dengan karakteristik tanda mutasi dari paparan asam aristolochic (Yang *et al.*, 2019).

Penyebab lain dari sirosis

Penyakit hati kronis lainnya, seperti penyakit bilier kronis dan penyakit hati genetik atau metabolik, dapat menyebabkan sirosis dan meningkatkan perkembangan terjadinya hepatokarsinoma. Meskipun demikian, kejadian hepatokarsinoma akibat etiologi ini terjadi sekitar 5-10% dari seluruh dunia (Yang *et al.*, 2019).

Merokok dan HIV

Merokok dan koinfeksi dengan *human immunodeficiency virus* (HIV) juga dapat berkembang menjadi hepatokarsinoma (Villanueva, 2019). Kejadian hepatokarsinoma lebih sering terjadi pada pasien yang terinfeksi HIV dibandingkan pada kelompok umum (Galle *et al.*, 2018).

### Patogenesis

Sampai saat ini, karsinogenesis dari hepatokarsinoma belum diketahui dengan jelas. Akan tetapi, patogenesis dari hepatokarsinoma bersifat multifaktorial dikarenakan berbagai faktor berkontribusi secara langsung ataupun tidak langsung terhadap hepatokarsinoma. Beberapa studi telah dilakukan dan faktor risiko yang mendasari karsinoma adalah sirosis hati akibat dari beberapa etiologi, di antaranya adalah infeksi virus hepatitis B (VHB) dan hepatitis C (VHC), hemokromatosis hereditas, diabetes, *overweight*, merokok, dan konsumsi alkohol. Apapun faktor penyebab hepatokarsinoma, peningkatan perputaran (*turnover*) sel hati yang diinduksi oleh cedera (*injury*) dan regenerasi kronik dalam bentuk inflamasi dan kerusakan oksidatif DNA menjadi penyebab terjadinya transformasi maligna hepatosit. Hal tersebut dapat menimbulkan perubahan genetik, seperti perubahan kromosom, aktivasi onkogen selular atau inaktivasi gen supresor tumor (Charach *et al.*, 2017).

### Manifestasi klinis

Manifestasi hepatokarsinoma bisa sangat beragam, dari asimtomatik hingga dengan gejala dan tanda yang jelas, disertai gagal hati.

Tanda dan gejala dapat berupa; (1) rasa nyeri atau discomfort di perut sebelah kanan atas; (2) adanya tanda gagal hati, seperti perasaan lemas, penurunan berat badan, anoreksia, dan ikterus; (3) hepatomegali, pada pasien sirosis hati dengan keluhan nyeri abdomen sebelah kanan atas akan teraba pembesaran di hepar; (4) perdarahan varises akibat *portal vein thrombosis*/hipertensi portal, perdarahan varises esofagus; (5) asites yang tidak kunjung membaik; (6) massa yang teraba; dan (7) terdapat *bruit/friction rub*. Pada pemeriksaan laboratorium akan didapatkan hasil berupa: (1) HBsAg atau anti-HCV positif; (2) leukositosis; (3) anemia; (4) AFP meningkat; dan (5) kadar *des-gamma-carboxy prothrombin* meningkat (Papadakis *et al.*, 2019).

### Diagnosis

Kasus hepatokarsinoma seringkali ditemukan pada keadaan yang sudah tidak dapat diberikan intervensi yang bersifat kuratif. Tumor biasanya tumbuh dan menghasilkan metastasis intra dan ekstrahepatik, terutama ke tulang dan paru paru. Dalam kasus ini, kematian dapat terjadi dalam waktu 10 bulan. Untuk menghindari keadaan karsinoma yang bermetastasis luas, prosedur skrining harus dilaksanakan pada semua orang dengan faktor risiko hepatokarsinoma. Skrining sangat penting dilakukan bagi populasi yang memiliki risiko tinggi hepatokarsinoma untuk deteksi awal, diagnosis awal, pengobatan awal, dan untuk meningkatkan *outcome* dari pasien dengan hepatokarsinoma (Zhou *et al.*, 2020).

### Skrining US dan AFP

Skrining menggunakan ultrasonografi tanpa radiasi memiliki sensitivitas 60-80% dengan spesifisitas 90% pada pasien dengan sirosis. Oleh karena itu, ultrasonografi merupakan metode skrining yang baik untuk saat ini dan harus dilakukan setiap enam bulan pada pasien sirosis. Beberapa peneliti juga berpendapat ultrasonografi harus dikombinasikan dengan dosis serum alfa-fetoprotein (AFP) (CHEDID *et al.*, 2017).

### CT-Scan dan MRI

Diagnosis definitif hepatokarsinoma dapat dilakukan menggunakan CT scan perut atau MRI dengan kontras. Kedua metode *imaging* ini merupakan lini pertama untuk mendiagnosis

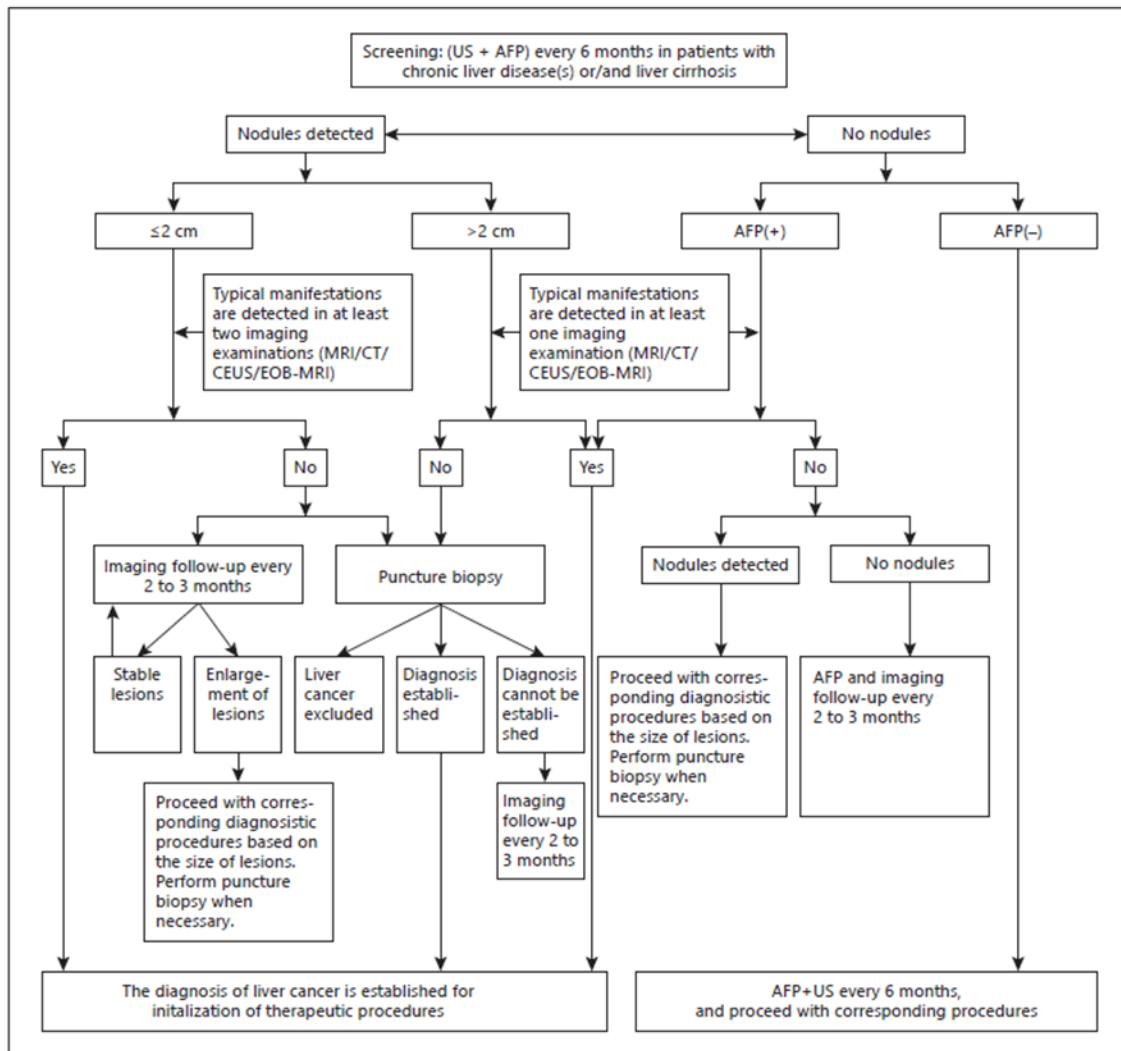
pasien dengan hasil *liver* yang abnormal pada ultrasonografi dan hasil skrining serum AFP. CT scan memiliki sensitivitas 68% dengan spesifisitas 85%, sedangkan MRI memiliki sensitivitas 81% dengan spesifisitas 85%. Penggunaan kontras dapat menunjukkan nodul dengan peningkatan arteri. Pada fase portal dan fase lanjut, *hepatocellular carcinoma* biasanya mengalami eliminasi kontras yang cepat (*wash out*) menjadi hipodens atau hipoatenuasi dibandingkan parenkim hati lainnya (CHEDID *et al.*, 2017).

The American Association for the Study of Liver mererekendasikan gambaran diagnosis pada *hepatocellular carcinoma*. Nodul sebesar satu sentimeter yang teridentifikasi dalam ultrasonografi diikuti intervalnya setiap enam bulan, jika tidak terdapat perkembangan dalam dua tahun, nodul dianggap sebagai nodul

regeneratif. Jika ditemukan nodul lebih besar dari satu sentimeter dan memiliki karakteristik khas HCC seperti impregnasi yang ditandai pada fase arteri dengan kontras vena, diagnosis dapat ditegakkan jika terdapat perkembangan yang signifikan melalui evaluasi berkala (CHEDID *et al.*, 2017).

### Biopsi Hati

Lesi yang menempati ruang (*space occupying lesions*) tanpa karakteristik pencitraan yang khas, biopsi hati dapat memberikan diagnosis patologis definitif. Biopsi hati juga memberikan informasi berharga tentang sifat lesi dan etiologi penyakit, memungkinkan klasifikasi molekuler HCC, dan dapat memberikan panduan untuk pemilihan pengobatan dan prognosis (Zhou *et al.*, 2020).



Gambar 2. Diagnosis Hepatokarsinoma (Zhou *et al.*, 2020)



## Staging

Penentuan stadium hepatokarsinoma penting dilakukan untuk penilaian prognostik dan menentukan terapi yang tepat. Sistem klasifikasi stadium The China Liver Cancer (CNLC) menilai *staging* dengan memperhitungkan status kesehatan pasien secara umum, status tumor hati, dan fungsi hati. Sistem

stadium CNLC dibagi menjadi stadium Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, dan IV. *Stage* I dan II diperhitungkan dengan melihat jumlah dan ukuran tumor, *stage* III dan IV dipertimbangkan dengan melihat metastase dari tumor tanpa melihat jumlah dan ukuran tumor. Untuk klasifikasi lebih jelas dapat dilihat pada **tabel 1** (Zhou *et al.*, 2020)

**Tabel 1.** Klasifikasi Staging Hepatokarsinoma Berdasarkan CNCL dimodifikasi dari Zhou *et al.*, 2020

Stage	Status Pasien (Performance Status Score)	Fungsi Hati (Child-Pugh)	Status Tumor		
			Jumlah	Diameter	Metastasis
Ia	0-2	A/B	soliter	≤5 cm	-
Ib	0-2	A/B	soliter atau 2-3	>5 cm atau maksimal ≤3 cm bila multipel	-
IIa	0-2	A/B	2-3	maksimal >3 cm	-
IIb	0-2	A/B	≥4		-
IIIa	0-2	A/B			invasi vaskular metastasis ekstrahepatik
IIIb	0-2	A/B			invasi vaskular dan metastasis ekstrahepatik
IV	3-4	C			

## Tatalaksana

Pengobatan dari hepatokarsinoma membutuhkan beberapa metode yang diarahkan oleh diagnosis multidisiplin dan tim perawatan, terutama untuk kasus-kasus yang sulit. Pemilihan pengobatan memerlukan pendekatan yang berdasar kepada *high-level evidence*. Beberapa perawatan yang dapat dilakukan kepada pasien hepatokarsinoma adalah:

### Pembedahan

Pembedahan menyediakan kesempatan terbaik bagi pasien hepatokarsinoma untuk mencapai angka keberhasilan hidup jangka panjang dan pembedahan ini meliputi hepatektomi dan transplantasi hati. Prinsip umum dari hepatektomi adalah ketelitian (pembersihan komplrit dari jaringan tumor) dan keselamatan (mempertahankan volume cairan yang cukup dari jaringan hati fungsional). Indikasi dari karsinektomi hepar, yaitu:

- Pasien hepatokarsinoma *stage* Ia, Ib, dan IIa menurut CNCL adalah indikasi yang terpenting untuk tindakan reseksi.
- TACE (*Transcatheter Arterial*

*Chemoembolization*) digunakan pada pasien dengan stadium CNCL *stage* IIb. Namun, ketika tumor terlokalisasi pada segmen hati yang sama atau hemi-liver ipsilateral, ablasi radiofrekuensi dapat dilakukan untuk mempertahankan lebih banyak volume hati fungsional. Operasi pengangkatan tumor dapat menjadi tindakan paling baik untuk dilakukan dibandingkan dengan tindakan lainnya, bahkan dalam mengatasi tumor multipel.

- Untuk pasien dengan stadium CNCL *stage* IIIA, operasi pengangkatan tumor dapat dipertimbangkan dalam beberapa kondisi, yaitu; (1) pada pasien dengan trombus tumor di batang utama atau cabang vena portal, operasi pengangkatan tumor dan embolektomi melalui vena portal dapat dipertimbangkan, diikuti oleh TACE pasca operasi, kemoterapi vena portal, atau perawatan sistemik lainnya ketika tumor terlokalisasi ke hemi-hati dengan trombus tumor terbentuk di cabang-cabang vena portal; (2) pasien dengan trombus tumor di saluran empedu dan ikterus obstruktif dan

lesi intrahepatik yang dapat direseksi; (3) untuk pasien dengan metastasis kelenjar getah bening portal, diseksi kelenjar getah bening intraoperatif atau terapi radiasi eksternal pasca operasi dapat dilakukan selain reseksi tumor; dan (4) pasien dengan keterlibatan organ yang berdekatan yang dapat direseksi secara bersamaan (Zhou *et al.*, 2020).

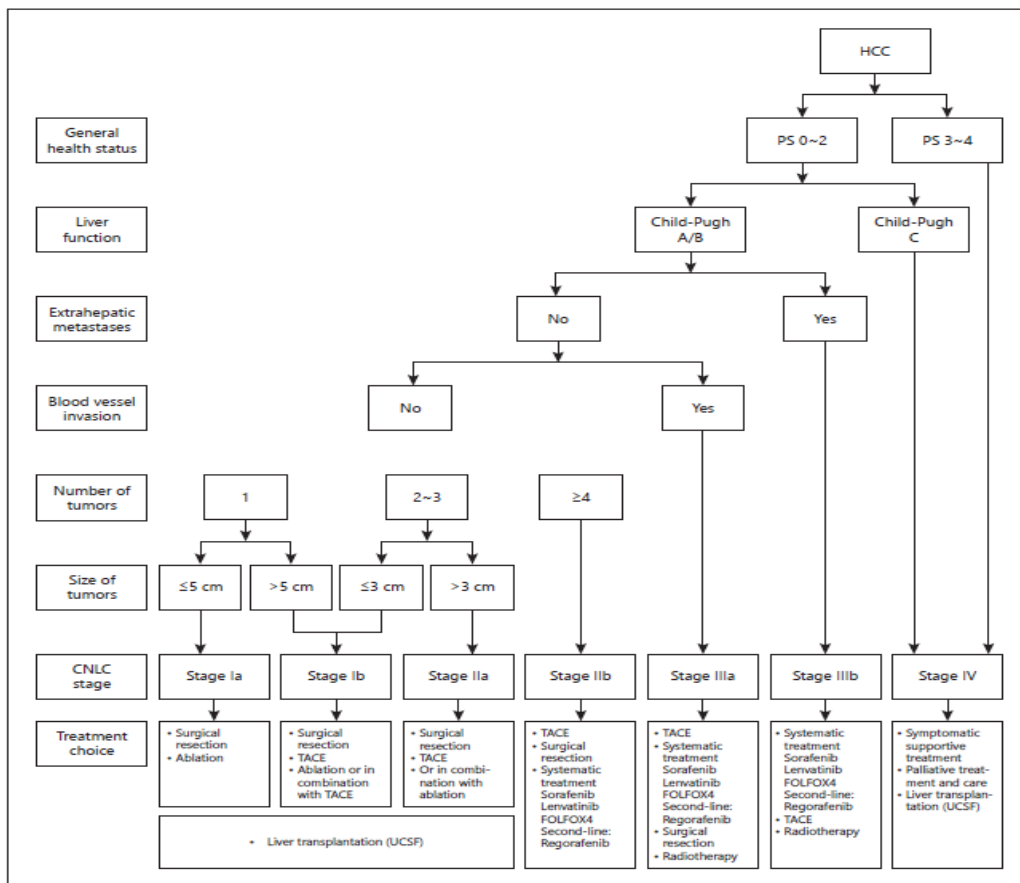
*Perawatan pre-operasi*

Hepatokarsinoma yang tidak dapat direseksi, penerapan perawatan lokoregional seperti TACE atau terapi radiasi eksternal dapat mengakibatkan penurunan stadium tumor dan akan memberikan pasien yang awalnya tidak memenuhi syarat bedah berpeluang untuk

melakukan intervensi bedah (Zhou *et al.*, 2020).

*Perawatan post-operasi*

Tujuan utama terapi adjuvan pasca operasi untuk HCC adalah untuk mengurangi kekambuhan. TACE pasca operasi untuk pasien dengan risiko tinggi untuk kekambuhan dikaitkan dengan berkurangnya kekambuhan dan kelangsungan hidup yang berkepanjangan dan pemberian oral granul Huaier pasca operasi juga mengurangi risiko kekambuhan dan memperpanjang kelangsungan hidup. Selain itu, penggunaan analog nukleosida pascaoperasi untuk pengobatan anti-HBV atau interferon- $\alpha$  juga dapat mengurangi risiko kekambuhan dan memperpanjang kelangsungan hidup (Zhou *et al.*, 2020).



Gambar 3. Tatalaksana Hepatokarsinoma (Zhou *et al.*, 2020)

**Kesimpulan**

*Hepatocellular carcinoma* atau hepatokarsinoma merupakan keganasan hati primer yang sangat sering ditemukan dan

merupakan penyebab terbesar kedua pada kematian terkait kanker di seluruh dunia. Hepatokarsinoma jarang terjadi pada pasien tanpa penyakit hati. Terdapat beberapa faktor risiko dari hepatokarsinoma, seperti virus

hepatitis B, hepatitis C, sirosis hati, penyakit hati berlemak, diabetes, alkohol, aflatoksin, asam aristolochic, merokok, HIV, dan penyebab lain dari sirosis.

Peningkatan perputaran (*turnover*) sel hati yang diinduksi oleh cedera (*injury*) dan regenerasi kronik dalam bentuk inflamasi dan kerusakan oksidatif DNA dapat mengakibatkan terjadinya transformasi maligna hepatosit sehingga gejala yang dapat timbul dari hepatokarsinoma ini adalah rasa nyeri di perut sebelah kanan atas, munculnya tanda gagal hati, hepatomegali, perdarahan variceal, asites yang tidak membaik, massa yang teraba, dan bruit/*friction rub*.

Kasus hepatokarsinoma seringkali ditemukan pada keadaan yang sudah tidak dapat diberikan intervensi yang bersifat kuratif. Untuk menghindari keadaan karsinoma yang bermetastasis luas, prosedur skrining harus dilaksanakan pada semua orang yang memiliki faktor risiko hepatokarsinoma. Salah satu skrining yang dapat dilakukan ialah dengan menggunakan ultrasonografi tanpa radiasi.

Pada hepatokarsinoma juga penting untuk dilakukan diagnosis. Diagnosis dapat dilakukan secara definitif dengan menggunakan CT scan perut atau MRI dengan kontras dan secara patologis definitif dengan biopsi hati. Biopsi hati tidak hanya digunakan sebagai patologis definitive, namun digunakan juga untuk memberikan informasi tentang sifat lesi dan etiologi penyakit, memungkinkan klasifikasi molekuler HCC, dan dapat memberikan panduan untuk pemilihan pengobatan dan prognosis.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada dr. Catarina Budyono, Sp.PD selaku dosen dan pembimbing dalam penyusunan artikel, serta semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan artikel ini.

### Referensi

- Charach, L., Zusmanovitch, L., & Charach, G. (2017). Hepatocellular Carcinoma. Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, and Pathology. *EMJ Hepatology*, 5(1), 75–80. URL: [https://emj.europeanmedical-group.com/wp-](https://emj.europeanmedical-group.com/wp-content/uploads/sites/2/2017/11/Editors-Pick-Hepatocellular-Carcinoma.-Part-1-Epidemiology-Risk-Factors-Pathogenesis-and-Pathology.pdf)
- Chedid, M. F., Krueh, C. R. P., Pinto, M. A., Grezzana-Filho, T. J. M., Leipnitz, I., Krueh, C. D. P., Scaffaro, L. A., & Chedid, A. D. (2017). Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis And Operative Management. *Abcd Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 30(4), 272–278. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-6720201700040011>
- Forner, A., Reig, M., & Bruix, J. (2018). Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, 391(10127), 1301–1314. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
- Galle, P. R., Forner, A., Llovet, J. M., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J. L., Schirmacher, P., & Vilgrain, V. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 69(1), 182–236. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
- Gani, R. A. (2017). Hepatocellular Carcinoma (HCC) Surveillance – Comprehensive Management in Liver Cirrhosis Patients. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*, 18(3), 137–139. DOI: <https://doi.org/10.24871/1832017137-139>
- Ghouri, Y., Mian, I., & Rowe, J. (2017). Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *Journal of Carcinogenesis*, 16(1), 1–8. DOI: [https://doi.org/10.4103/jcar.JCar\\_9\\_16](https://doi.org/10.4103/jcar.JCar_9_16)
- Gomez-Quiroz, L. E., & Roman, S. (2022). Influence of genetic and environmental risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in Mexico. *Annals of Hepatology*, 27, 100649. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100649>
- Jasirwan, C. O. M., Hasan, I., Sulaiman, A. S., Lesmana, C. R. A., Kurniawan, J., Kalista, K. F., Nababan, S. H., & Gani, R. A. (2020). Risk factors of mortality in the patients with hepatocellular carcinoma: A



- multicenter study in Indonesia. *Current Problems in Cancer*, 44(1), 100480. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2019.05.003>
- Kulik, L., & El-Serag, H. B. (2019). Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 156(2), 477-491.e1. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>
- Papadakis, M. A., McPhee, S. J., & Rabow, M. W. (2019). *CURRENT Medical Diagnosis & Treatment* (58th ed.). McGraw-Hill Education.
- Sahu, S. K., Chawla, Y. K., Dhiman, R. K., Singh, V., Duseja, A., Taneja, S., Kalra, N., & Gorski, U. (2019). Rupture of Hepatocellular Carcinoma: A Review of Literature. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 9(2), 245–256. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.002>
- Sciancalepore, D., Zingaro, M. T., Luglio, C. V., Sabbà, C., & Napoli, N. (2018). Hepatocellular Carcinoma: Known and Emerging Risk Factors. *Journal of Cancer Therapy*, 09(05), 417–437. DOI: <https://doi.org/10.4236/jct.2018.95037>
- Shi, L., Qu, Z., Yang, Y., Zhang, Y., & Sun, D. (2022). Analysis of Related Risk Factors of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/8195512>
- Villanueva, A. (2019). Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 380(15), 1450–1462. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>
- Yang, J. D., Hainaut, P., Gores, G. J., Amadou, A., Plymoth, A., & Roberts, L. R. (2019). A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10), 589–604. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>
- Zhou, J., Sun, H., Wang, Z., Cong, W., Wang, J., Zeng, M., Zhou, W., Bie, P., Liu, L., Wen, T., Han, G., Wang, M., Liu, R., Lu, L., Ren, Z., Chen, M., Zeng, Z., Liang, P., Liang, C., ... Fan, J. (2020). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2019 Edition). *Liver Cancer*, 9(6), 682–720. DOI: <https://doi.org/10.1159/000509424>